



**TURKISH CHEMICAL SOCIETY**  
Journal of the Turkish Chemical Society, Section A: Chemistry  
Owned by the Turkish Chemical Society  
Correspondence e-mail: [jotcsa@turchemsoc.org](mailto:jotcsa@turchemsoc.org)  
Founded in February, 2014

## **ATP HYDROLYSIS MECHANISM OF THE HSP70 CHAPERONE PROTEIN**

### **HSP70 ŞAPERON PROTEİNİNİN ATP HİDROLİZ MEKANİZMASININ İNCELENMESİ**

Oğuzhan Maraba<sup>1\*</sup>, Gizem Dinler Doğanay<sup>1</sup>, Bülent Balta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Istanbul Technical University Department of Molecular Biology and Genetics, Faculty of Science,  
Maslak, Istanbul 34469, Turkey

\*Corresponding author. [maraba@itu.edu.tr](mailto:maraba@itu.edu.tr)

## **ABSTRACT**

Hsp70 is a 70 kDa chaperone protein which consist of a 45 kDa N-terminal ATPase domain and a 25 kDa C-terminal substrate binding domain [1]. A linker containing a conserved VLLL sequence connects the two domains and functions in allosteric communication between them [2]. When ATP is bound, the affinity of Hsp70 to substrates, which are misfolded proteins, is low. Upon substrate binding, ATP is hydrolyzed into ADP and the affinity to the substrate increases. Exchange of ADP with an ADP causes the release of the substrate and the new turnover begins [1].

In this study, N-terminal ATPase domain is studied to determine the ATP hydrolysis mechanism of the protein. QM/MM ONIOM method with M062X for QM level and AMBER force field for the MM level is used in this study.

In general, phosphate hydrolysis reactions can take place either through an associative or a dissociative mechanism depending on the environment. Therefore, both mechanisms are tested in order to identify lowest energy pathway [3].

Some amino acids in the active site may potentially act in acid/base catalysis. To test this hypothesis, proton transfer from K70, D194 or D201 to ATP is investigated.

## **Keywords**

Hsp70, ATP hydrolysis, ONIOM.

## ÖZET

Hsp70, 45 kDa N-terminal ATPaz domain ve 25 kDa C-terminal substrat bağlama domain içeren 70 kDa'lık bir şaperon proteindir [1]. Bu domainlerin arasında bunları birbirine bağlayan, korunmuş VLLL sekansı içeren bir bağlayıcı bölge bulunur ve iki domain arasında allosterik iletişimi sağlar [2]. ATP bağlı durumda Hsp70'in substratlarına, yani yanlış katlanmış proteinlere olan afinitesi düşüktür. Substrat bağlandıktan sonra ATP hidrolizlenerek ADP'ye dönüşür ve substrata olan afinite yükselir. ADP'nin ATP ile değişimi substratın salınmasını sağlar ve yeni bir döngü başlar [1].

Bu çalışmada, ATP hidroliz mekanizmasını belirlemek için N-terminal ATPaz domaini ile çalışılmıştır. Metod olarak QM/MM ONIOM metodu ve QM seviye için M062X ve MM seviye için ise AMBER kuvvet alanı kullanılmıştır.

Fosfat hidroliz reaksiyonları ortam koşullarına bağlı olarak assosiyatif veya dissosiyatif yolları izleyebilirler. O nedenle, en düşük enerjili yolu belirlemek için iki mekanizma da denenmiştir [3]. Aktif merkezdeki bazı amino asitlerin asit/baz katalizi yapabilme ihtimali göz önünde bulundurularak, K70, D194 ve D201'den ATP'ye proton transferi birbirlerinden ayrı olarak incelenmiştir.

## Anahtar Kelimeler

Hsp70, ATP hidrolizi, ONIOM.

## Kaynaklar / References

- [1] Mayer M.P. and Bukau B., CMLS, Cell. Mol. Life Sci., 62, 670-684, (2005).
- [2] Swain J. F., Dinler G., Sivendran R., Montgomery D.L., Stotz M. and Gierasch L.M., Molecular Cell, 26, 27-39, (2007).
- [3] Klahn M., Rosta E. and Warshel A., J. Am. Chem. Soc., 128, 15310-15323, (2006).